

HYPEROXALURIE PRIMAIRE ET SECONDAIRE

Introduction

Prof. Dr. Bernd Hoppe, Hôpital Universitaire de Cologne, Service de Pédiatrie

Une augmentation de l'élimination urinaire de l'Oxalate s'appelle « Hyperoxalurie ». Elle est une des causes principales d'une lithiase urinaire récidivante (calculs urinaires) ou d'une néphrocalcinose progressive (= Calcification ou sclérose rénale, c'est-à-dire un dépôt de cristaux d'oxalate de calcium dans le parenchyme rénal, Figure 1). L'acide oxalique est un produit final du métabolisme, non réabsorbé et essentiellement éliminé au niveau rénal. En quantité importante, l'acide oxalique se lie au calcium formant ainsi de petits cristaux, point de départ de calculs urinaires. Ceux-ci sont fréquents à l'âge adulte. En effet 5% de la population a eu au moins une fois dans sa vie des pierres aux reins. Ceux-ci sont moins fréquents dans l'enfance et pendant l'adolescence, mais peuvent apparaître à tout âge. L'oxalate de calcium est le composant chimique le plus retrouvé dans les calculs urinaires. Qu'elle est l'origine d'une augmentation de l'élimination urinaire de l'oxalate? Il existe une oxalurie primaire et une oxalurie secondaire:

Ici, nous discuterons uniquement de la forme primaire.

On différencie deux types dans l'hyperoxalurie primaire (types I et II).

L'hyperoxalurie primaire de Type I et de Type II sont des pathologies héréditaires du métabolisme du glyoxylate, transmises de façon autosomale récessive; en effet différentes déficiences enzymatiques hépatiques conduisent à une production importante de l'oxalate, laquelle devra être éliminée dans les urines.

Dans L'hyperoxalurie de Type I (HP I), l'élimination importante de l'oxalate et du glycolate est due d'une part à un déficit ou une absence de l'activité de l'enzyme spécifique hépatique « peroxisomale Alanine » : Glyoxylate - Aminotransférase (GAT, Mutation de la GAXT au niveau du chromosome 2q37.3) .

Une diminution de l'activité enzymatique de la Glyoxylate - réductase avec la D-Glycérate déshydrogénase- et l'Hydroxypyruvate - réductase conduit dans l'hyperoxalurie primaire de Type II (PH II) à une augmentation de l'élimination urinaire de l'oxalate et de l'acide Glycérinique (GHPR, mutation au niveau du chromosome 9p11).

Une extrême hyperoxalurie ($> 1,0 \text{ mmol}/1,73\text{m}^2/24 \text{ h}$, élimination normale : $< 0,5 \text{ mmol}$ chez les adultes, $< 0,37 \text{ mmol}/1,73\text{m}^2/24 \text{ h}$ chez les enfants) conduit à une lithiase urinaire récidivante et/ou une sclérose rénale progressive, augmentant ainsi les risques de lésions rénales prématurées. Plusieurs patients entrent assez rapidement en insuffisance rénale terminale nécessitant un traitement par dialyse. Dans l'insuffisance rénale, on note des taux très élevés de l'acide oxalique ($P_{\text{Ox}} > 30 \mu\text{mol}/\text{l}$) et de la saturation de l'oxalate de calcium ($\beta_{\text{PCaOx}} > 1$) dans le plasma, lesquels s'expliquent par une incapacité des reins d'éliminer une production aussi importante de l'acide oxalique. Une sursaturation sanguine de l'oxalate de calcium conduit à un dépôt de cristaux d'oxalate de calcium non seulement dans le tissu rénal mais aussi pratiquement au niveau de tous les organes, p. ex. dans les Os, la moëlle osseuse, la rétine. Cela s'appelle « Oxalose systémique ». Un diagnostic précoce et un traitement adéquat doivent permettre d'éviter cette oxalose systémique. Malheureusement, le diagnostic est posé bien des années après les premiers symptômes (Fig.2). Ainsi, lors d'un premier épisode de calculs urinaires, lors d'une suspicion de néphrocalcinose à l'échographie rénale ou lors d'une hématurie (sang dans les urines), un examen urinaire comprenant une recherche d'acide oxalique doit être réalisé. Dans le cas d'une extrême hyperoxalurie, une biopsie hépatique doit également être

réalisée. Celle-ci permettra ainsi de poser le diagnostic (activité enzymatique diminuée ou absente). Un examen génétique concernant les mutations jusqu'ici connues (c.33-34 dans C, c.508G>A et c.731T>C pour GAT, comme c.103delG pour GHPR) est possible et apporte dans 30-35 % des cas un diagnostic sûr.

L'hyperoxalurie I est très hétérogène c'est-à-dire se présente cliniquement de façon différente. On peut ainsi avoir dans une même fratrie, pour une même mutation (= Génotype) une présentation et une progression tout à fait différente de la maladie (= Phénotype). Encore plus grave, la forme infantile peut progresser assez rapidement vers une insuffisance rénale.

Le traitement comprend : Une augmentation de l'apport liquidien (> 2 litres/jour), un traitement par Vitamine B6 (HP I) permettant une augmentation de l'activité enzymatique de la GAT ainsi qu'un traitement permettant une solubilisation de l'oxalate de calcium dans les urines, p. ex. alcalinisation urinaire. Comme les patients ayant une mutation c.508G>A répondent mieux au traitement par vitamine B6, on discute actuellement de la relation entre le génotype et la possibilité d'un traitement curatif de la maladie. Dans notre cohorte de patients, aucune relation entre le génotype et le phénotype n'a été jusqu'ici constaté.

Etant donné qu'aucune forme de dialyse ne permet d'éliminer une quantité adéquate d'oxalate, ces patients doivent bénéficier très rapidement d'une transplantation. Ainsi, les conséquences d'une oxalose systémique seront réduites. Plus la durée de la dialyse avant la transplantation est longue, plus l'évolution même après la transplantation est mauvaise (p.ex. insuffisance du transplant rénal lors d'une récurrence de la néphrocalcinose du transplant). En ce qui nous concerne, une double transplantation (hépatique/rénale) est à conseiller ; une transplantation hépatique préemptive c'est-à-dire lors d'une fonction rénale encore conservée est controversée. Une transplantation hépatique « auxiliaire » comme traitement enzymatique c'est-à-dire une transplantation hépatique

partielle sans extirpation du foie malade ne sert à rien étant donné que le foie malade continuerait à produire une quantité importante d'oxalate conduisant donc à une persistance de l'hyperoxalurie. Tout autre forme de traitement enzymatique (p. ex. transplantation de cellules hépatiques) doit obligatoirement s'accompagner d'une extirpation du foie malade. En conséquence, toutes ces complications montrent que les patients souffrant d'une hyperoxalurie primaire doivent être suivis dans un centre de Néphrologie (pédiatrique /adulte).

L'élimination urinaire de l'oxalate est significativement réduite dans l'hyperoxalurie secondaire mais peut atteindre des valeurs allant jusqu'à 1,0 mmol/1,73m²/jour et conduire ainsi à la formation de calculs urinaires ou à la progression de la néphrocalcinose. L'hyperoxalurie secondaire est due à une réabsorption intestinale importante de l'oxalate ou à un apport important par l'alimentation. Ceci est souvent observé dans le cas du syndrome de malabsorption comme p. ex. chez les patients souffrant d'une Fibrose kystique ou du syndrome de Crohn. Ici, l'hyperoxalurie s'explique entre autre par la malabsorption. Au niveau intestinal, le calcium se lie aux graisses à la place de l'oxalate laissant ainsi libre l'acide oxalique, lequel est réabsorbé au niveau intestinal. Une réduction des bactéries intestinales permettant une dégradation de l'oxalate (p. ex. *Oxalobacter formigenes*, *Bifidobacterium lactis* etc.), suite à un traitement prolongé d'antibiotiques peut également conduire à une réabsorption importante d'oxalate au niveau des intestins. Un test d'absorption de l'oxalate par des isotopes stables permet de donner des renseignements sur le caractère de l'hyperoxalurie secondaire. Le traitement est basé sur des conseils diététiques (alimentation pauvre en oxalate, riche en calcium), une augmentation de l'apport liquidien ainsi qu'une alcalinisation des urines permettant une solubilisation de l'oxalate de calcium.

Un traitement bactérien dégradant l'oxalate pourrait constituer à l'avenir une nouvelle option de traitement pour les patients souffrant d'une

hyperoxalurie primaire et secondaire. Les premières études ont montré que chez les patients souffrant d'une hyperoxalurie primaire, l'oxalate produit dans le foie est éliminé dans les urines mais aussi au niveau intestinal. C'est par le biais d'un transport actif dû à un gradient différentiel que l'oxalate est transporté des cellules intestinales vers la lumière intestinale. Cet oxalate est alors dégradé par des bactéries en Fumarate et le CO₂, ceux - ci sont alors métabolisés et éliminés avec les selles.

Autres informations dans le site www.kinderneurologie-koeln.de ou www.ohf.org .



Figure 1: calcification rénale extrême (gauche) ainsi que calculs rénaux importants (droite) chez deux patients avec une hyperoxalurie primaire de Type 1.

Symptôme primaire / Diagnose

L'age

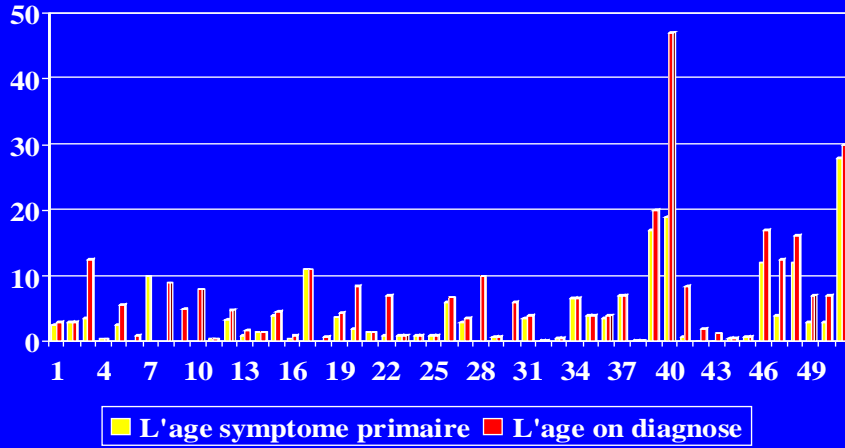


Figure 2: Intervalle entre les premiers symptômes et la pose du diagnostic.